

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開
 ⑪ 公開特許公報 (A) 昭57-35586

⑫ Int. Cl. ³ C 07 D 401/04 401/14 // A 61 K 31/445 (C 07 D 401/04 221/00 211/00) (C 07 D 401/14 221/00 211/00)	識別記号 A E M	庁内整理番号 6580-4C 6580-4C	⑬ 公開 昭和57年(1982)2月26日 発明の数 3 審査請求 未請求
--	---------------	------------------------------	---

(全 9 頁)

④ 新規な抗ヒスタミン剤

② 特 願 昭56-93691
 ② 出 願 昭56(1981)6月17日
 優先権主張 ③ 1980年6月19日 ③ 米国(US)
 ③ 160795
 ⑦ 発明者 フランク・ジー・ビラニ
 アメリカ合衆国ニュージャージ

イ州07006ウエスト・コールド
 ウエル・マツキンレー・アベニ
 ュ-55
 ⑦ 出願人 シエリング・コーポレーション
 アメリカ合衆国ニュージャージ
 一州07033ケニルワース・ギヤ
 ロッピング・ヒル・ロード2000
 ⑦ 代理 人 弁理士 湯浅恭三 外2名

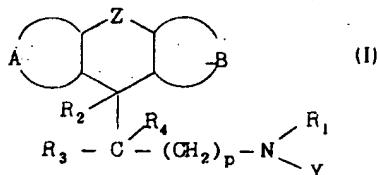
明細書

1. [発明の名称]

新規な抗ヒスタミン剤

2. [特許請求の範囲]

1. 一般式 I の化合物。



[式中、Aは縮合芳香族5-または6-員複素環または縮合ベンゼン環を形成するのに必要な原子群をあらわし；

Bは、縮合ビリジン、ベンゼンまたはX-置換されたベンゼン環（ここで、Xはハロゲンである）を形成するのに必要な原子群をあらわす。但し、Aが複素を含有する複素環であるときは、Bは縮合ベンゼンまたはX-置換されたベンゼン環であり；

Zは、単結合または、置換または非置換メチレン

またはエチレン基（置換基はオキソまたは水酸基である）をあらわすか、または乙はビニレン基をあらわし；

R₂は、水素または炭素原子数1ないし3のアルキル基をあらわし、そして

R₃は水素をあらわすか、または

R₂およびR₃は一緒に第二結合を形成し；

R₄は水素をあらわし；そして

R₁は炭素原子数1ないし6のアルキル基をあらわすか、あるいは

R₁およびR₄は一緒になつて、それらが結合している炭素原子と窒素原子の間の第二架橋-(CH₂)₂-を形成し；

pは、1または2をあらわし；そして

Yは、基-COOR₆および-SO₂R₈のどちらかをあらわす。

ここでR₇は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、フェニル、フェニル低級アルキル、または2-、3-または4-ビペリジル基をあらわし、そしてR₈は、ア

特開昭57- 35586(2)

ルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、フェニルまたはフェニル低級アルキル基をあらわすが、R₇ によつてあらわされるアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、およびアルケニル基は任意に基 - N $\begin{smallmatrix} R_5 \\ / \backslash \\ R_6 \end{smallmatrix}$ (ここでR₅ およびR₆ は各々水素または、炭素原子数1ないし6のアルキル基をあらわす)で置換されていることができ、R₇ によつてあらわされるビペリジル基は、窒素原子位で炭素原子数1ないし4の低級アルキル基によつて置換されていてもよく、そしてR₇ および/またはR₈ によつてあらわされるフェニル基、およびフェニル低級アルキル基のフェニル成分は、ハロゲンまたは炭素原子数1ないし4の低級アルキル基で置換されていることができる。】

2. Zかエチレンまたはビニレン基をあらわす、特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

3. R₂およびR₃か一緒になつて第二結合を形成する、特許請求の範囲第1または2項に記載の化合物。

ある)を有する、特許請求の範囲第1ないし6項のいずれかに記載の化合物。

8. 5位と6位の間に単結合がある、特許請求の範囲第1ないし7項のいずれかに記載の化合物。

9. Xが水素、8-塩素または8-臭素をあらわす、特許請求の範囲第1ないし8項のいずれかに記載の化合物。

10. 化合物が、

11-(N-カルボエトキシ-4-ビペリジデン)-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ビリジン；

11-(N-メタンスルホニル-4-ビペリジデン)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ビリジン；

11-(N-カルボエトキシ-4-ビペリジリデン)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ビリジン；

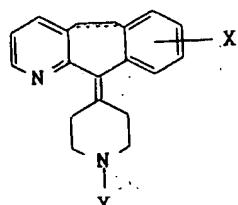
11-(N-カルボメトキシ-4-ビペリジリデン)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ビリジン；または

4. R₁およびR₄が一緒になつて式 -(CH₂)_p- の架橋を形成する、特許請求の範囲第1ないし3項のいずれかに記載の化合物。

5. Aによつて定義される環がオフエンまたはビリジン環である。特許請求の範囲第1ないし4項のいずれかに記載の化合物。

6. Bによつて定義される環が縮合ベンゼンまたはX-置換されたベンゼン環(Xは特許請求の範囲第1項に定義した通りである)である特許請求の範囲第1ないし5項のいずれかに記載の化合物。

7. 一般式Ⅱ



(II)

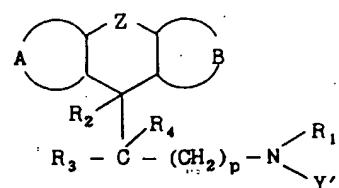
(式中、点線は任意の二重結合をあらわし、XおよびYは特許請求の範囲第1項に定義した通りで

11-(N-カルボエトキシ-4-ビペリジデン)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ビリジン；

である、特許請求の範囲第1ないし9項のいずれかに記載の化合物。

11. 活性成分として、特許請求の範囲第1ないし10項のいずれかに定義した化合物を含有する薬剤組成物。

12. 一般式Ⅲ



(III)

(式中、A、B、Z、R₁、R₂、R₃、R₄ および pは特許請求の範囲第1項に定義した通りであり、Y'は交換し得る基をあらわす)の化合物を、式

N

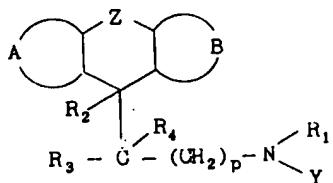
(IV)

(式中、Yは特許請求の範囲第1項に定義した通りであり、TはY'と共に脱離され得る基をあらわす)の化合物と反応させ、そして所望ならば、そのようにして得た式Iの化合物を、基Yのエステル交換によつて他の式Iの化合物に変換することを特徴とする、特許請求の範囲第1項に定義された式Iの化合物の製造方法。

3. [発明の詳細な説明]

本発明は、新規な抗ヒスタミン剤、それらの製造方法、この新規化合物を含有する薬剤組成物およびそのような組成物の製造方法に関する。

本発明の化合物は、一般式I



を有する。式中

Aは、縮合芳香族5-または6-員複素環または

形成し；

pは、1または2をあらわし；そして
Yは、基-COOR₁、および-SO₂R₂のどちらか、をあらわす。(ここでR₁はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、フェニル、フェニル低級アルキル、または2-、3-または4-ビペリジル基をあらわし、そしてR₂はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、フェニルまたはフェニル低級アルキルをあらわし、ここでR₁によつてあらわされるアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルおよびアルケニル基は基-N_{R₅}^{R₆}(R₅およびR₆は各々水素または炭素原子数1ないし6のアルキル基をあらわす)で任意に置換されていることかでき、R₁によつてあらわされるビペリジル基は窒素原子位置で炭素原子数1ないし4の低級アルキル基によつて置換されていてもよく、そしてR₁および/またはR₂によつてあらわされる、フェニル基およびフェニル低級アルキル基のフェニル成分は、ハロゲンまたは炭素原

縮合ベンゼン環を形成するために必要な原子群をあらわし；

Bは、縮合ビリジン、ベンゼンまたはX-置換されたベンゼン環(Xはハロゲンである)を形成するのに必要な原子群をあらわすが、但し、Aが窒素含有複素環をあらわすときはBは縮合ベンゼンまたはX-置換ベンゼン環をあらわし；

Zは、単結合または、置換または非置換のメチレンまたはエチレン基(置換基はオキソまたは水酸基である)をあらわすか、またはZはビニレン基をあらわし；

R₂は、水素または1ないし3個の炭素原子を有するアルキル基をあらわし、そして

R₃は水素をあらわすか、または

R₂およびR₃と一緒に第二結合を形成し；

R₄は水素をあらわし、そして

R₁は、1ないし6個の炭素原子を有するアルキル基をあらわすか、または

R₁およびR₄は、一緒に、それらが結合している炭素原子と窒素原子の間の第二架橋-(CH₂)₂-を

子数1ないし4の低級アルキル基で置換されていてもよい。)

好適には、上記したYの定義中のアルキルおよびアルケニル基は、12個までの炭素原子を有するもの、最も好適には6個までの炭素原子を有するものであり、そして低級アルキル基(フェニル低級アルキル基中)は1ないし4個の炭素原子を有するものである。シクロアルキル基は好適には炭素原子3ないし7個を有し、シクロアルキルアルキル基は炭素原子4ないし12個を有する。上記定義中で言及した低級アルキル、アルキルおよびアルケニル基はすべて直鎖または分枝鎖であることができる。

好適性の面から、Zは非置換または置換エチレン、好適には非置換エチレン、またはビニレン基をあらわす。

もう一つの好適な化合物群は、R₂とR₃が一緒に第二結合を形成するものである。

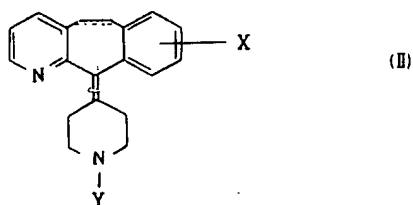
R₁およびR₄の好適な定義は、R₁とR₄が一緒に、式-(CH₂)₂-の第二架橋を形成するという

ものである。

Aによつて定義される芳香族複素環のうち、硫黄または窒素含有環が好適である。最も好適には、この複素環はチオフェンまたはピリジン環である。チオフェン環においては硫黄原子は、起り得る2つの位置のどちらに存在してもよく、そしてピリジン環においては窒素原子は可能な4つの位置のどこに存在してもよい。

好適なBの定義は、縮合ベンゼンまたはX-置換ベンゼン環を与えるものである。

最も好適な化合物群は、次の式Ⅱ



によつて定義されることがある。式中点線は任意の二重結合をあらわし、XおよびYは式Iについて先に定義した通りである。好適にはYは、ア

TY (N)

(式中、Yは式Iについて定義した通りであり、TはY'とともに脱離され得る基をあらわす)の化合物と反応させることより成る。

こうして、一般式I、または、特にYがCOOR₇ (R₇は上に定義した通りである)をあらわす式Ⅲの化合物の製造には、Y'かメチル基をあらわす化合物を、Tがハロゲン、好適には塩素、をあらわす式TCOOR₇の化合物と反応させる。この反応は、不活性溶媒中、好適には還流温度で、出発物質を加熱することによつて実施される。不活性溶媒の典型的な代表例は、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、クロロホルム等である。

上に略述した一般法を更に具体的に示すと、Y'がHをあらわす式Ⅲの化合物は、TがOR₇(ここでR₇は上記定義の通りであるか、しかしながら好適には*t*-ブチル基である)をあらわす式TCOOR₇の化合物と反応せられる。

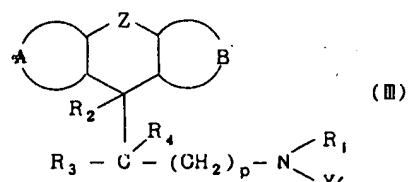
YがSO₂R₈をあらわす式Iの化合物は、好適には、Y'がHをあらわす式Ⅲの化合物を、Tが

特開昭57-35586(4)

ルキル成分が1ないし12、好適には1ないし6個の炭素原子を有する、アルコキシカルボニルまたはアルコキシスルホニル基をあらわす。このアルキル基は上に定義した通り、すなわち、直鎖、分枝鎖または環状であることができ、またはそれらは環状成分を含む直鎖または分枝鎖であることができる。さらに、アルコキシカルボニル基のアルキル成分は上に定義したようなアミノ基、-N(R₅)₂によつて置換されていてもよい。

本発明の化合物は、当分野において一般的に知られた方法によつて製造されることができる。

好適な工程は、一般式(III)

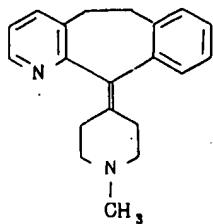


(式中、A、B、Z、R₁、R₂、R₃、R₄およびpは式Iについて定義した通りであり、Y'は交換し得る基をあらわす)の化合物を、式N

ハロゲン、好適には塩素をあらわし、YがSO₂R₈をあらわす式Nの化合物と反応させることによつて製造される。この反応は、K₂CO₃、Na₂CO₃、NaH、NaOH、トリエチルアミンまたは他の強有機塩基のような塩基の存在において、ベンゼンおよびトルエンのような不活性溶媒中、室温で実施される。無機塩基が好適である。

式Iの化合物中の基Yの性質から明らかなように、上に概略を述べた工程に従つて得られた特定のエステル基は、エステル交換によつて他のエステル基に変換されることができる。こうして、例えばYが-COO(=O)-C₆H₄-COO-をあらわす化合物をNaOR₇と反応させると、YがCOOR₇(R₇はフェニル基とは異なる)をあらわす化合物を得ることができる。

式Ⅲの出発物質は、一部分は市場で得られる公知化合物、例えば、アザタジン：



である。式Ⅲの他の出発物質は、文献、例えば米国特許第3,326,924号およびベルギー特許第647,043号に記載された方法、または類似の方法に従つて製造されることができる。

化学構造から明らかなように、本発明の化合物は不斉中心（例えば、式Ⅱ中の11位）を有している。

その製造においては、当技術分野で周知の方法によつて分離することのできる光学異性体（ α および β ）の混合物が得られる。

以下の実施例は、上述の工程変化を詳しく説明する：

実施例 1

A. 11-(N-カルボエトキシ-4-ビペリジリデン)

g (0.1モル)とを反応させて、融点128-130°Cを有する表題化合物を製造する。7-, 9-および10-クロロ同族体が同様に製造される。

C. 11-(N-カルボメトキシ-4-ビペリジリデン) -6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-*b*]ピリジン

実施例1Aの方法を用いて、化合物ⅡA 1.4.5 gとクロロ酸メチル9.4 gとを反応させて、融点116-118°Cの表題化合物を製造する。

D. 11-(β -N-メチル-N-カルボエトキシ)エチル-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-*b*]ピリジン

実施例1Aの方法を用いて、無水ベンゼン300 ml中の11-(β -ジメチルアミノエチル)-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-*b*]ピリジン15.1 g (0.05モル)の溶液を、室温で、10.9 gのクロロ酸エチルと反応させて、表題化合物を製造する。

特開昭57-35586(5)

-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロ

ヘプタ[1,2-*b*]ピリジン

無水ベンゼン300 ml中10.9 g (0.1モル)

のクロロ酸エチルの溶液に、ベンゼン200 ml中の14.5 g (0.05M)の11-(N-メチル-4-ビペリジリデン)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-*b*]ピリジン（化合物ⅡAとして後に言及する）の溶液を、室温でかくはんしながら滴加する。この溶液をかくはんし、還流させながら一夜 (16-20時間) 加熱する。混合物を冷却し、水中に注ぎ、有機層を分離し、水で洗浄し乾燥させてから、濃縮乾燥させる。残留物を石油エーテルで研知し、脱色炭素で脱色した後イソプロピルエーテルから融点106-107°Cの白色固体を再結晶させる。

B. 11-(N-カルボエトキシ-4-ビペリジリデン) -8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ

[5,6]シクロヘプタ[1,2-*b*]ピリジン

実施例1Aの方法を用いて、化合物ⅡAの8-クロロ誘導体16.2 gと、クロロ酸エチル10.9

E. 11-(β -N-メチル-N-カルボエトキシ)エチリデン-6,11-ジヒドロ-[5H]-ベンゾ [5,6]シクロヘプタ[1,2-*b*]ピリジン

ベンゼン中、室温で、ジメチルアミノエチリデン-6,11-ジヒドロ-[5H]-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-*b*]ピリジン14.9 gおよびクロロ酸エチル10.9 gを用いて、実施例1Aの方法によつて表題化合物を製造する。

F. 4-(N-カルボエトキシ-ビペリジリデン)4H -ベンゾ[4,5]シクロヘプタ[1,2-*b*]チオフェン-10(9H)-オン

実施例1Aの方法を用いて、ベンゼン300 ml中のN-メチルビペリジリデン-4H-ベンゾ[4,5]シクロヘプタ[1,2-*b*]チオフェン-10(9H)-オン21.3 gを、ベンゼン300 ml中のクロロ酸エチル10.9 gの溶液と反応させて、表題化合物を製造する。

実施例 2

11-(N-カルボフエノキシ-4-ビペリジリデン)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ

却させる。

氷水を加えて生成物を沈殿させ、エーテルで3回そしてクロロホルムで1回抽出する。水で洗浄し、蒸留によつて溶媒を除去し、ヘキサンで研和し、そしてイソプロピルエーテルから再結晶させる。融点は147-148°Cである。

この工程を用い、イソプロパノールをルーブタノール、シクロペントナール、アリルアルコール、シクロプロビルメタノール、ベンジルアリコール、p-クロロベンジルアルコール、フエニチルアルコール、ジメチルアミノエチルアルコールまたはN-メチル-4-ヒドロキシ-ビペリジンに代えて、相当するエステル類を製造する。同様に、化合物ⅡBの7-, 8-, 9-および10-クロロ誘導体と先に述べたアルコール類のナトリウム塩とを用いて、相当する7-, 8-, 9-および10-クロロ化合物を製造する。

実施例4

11-(N-カルボイソプロポキシ-4-ビペリジリデン)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ビリジン

5.0gのイソプロパノール中に0.5gのナトリウム金属を溶解させ、実施例2からの化合物ⅡB 7.9gを加える。かくはんしながら、水蒸気浴上で90-95°C 5時間加熱し、一夜放置して冷

ブタ[1,2-b]ビリジン

ビラニ(Villani)外、J.Med.Chem. 15, 750 (1972) の方法に従つて製造した11-(4-ビペリジリデン)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ビリジン(化合物ⅢC) 13.8gを、25.0gの乾燥テトラヒドロフランに溶解させる。かくはんしながら炭酸ジチル12gを加え、室温で一夜かくはんする。混合物を水中に注ぎ、エーテルで抽出し、水で洗浄し、そして溶媒を除去する。残留物をイソプロピルエーテルから再結晶させる。融点は144-145°Cである。

実施例5

N-メタンスルホニル-4-ビペリジリデン-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ビリジン

乾燥トルエン200mL中の化合物ⅢC 10gに、無水炭酸カリウム13gを加えた。室温で数分かくはんした後、トルエン2.0mL中の塩化メタンスルホニル6.8gの溶液を滴加する。16ないし20

時間かくはんを続けてから、ろ過する。固体物質をエタノールから再結晶させる。融点は、223-224°Cである。

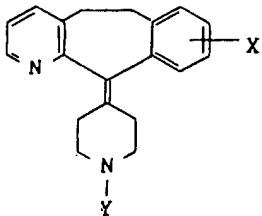
この工程を用い、上記の塩化アルカンスルホニル0.04モルが使用されるように必要な塩化スルホニルの重量を調整して、YがSO₂Rである式1の、エタンスルホニル、n-ブロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、シクロプロビルスルホニル、ヘプチルスルホニル、ドデシルスルホニル、フェニルスルホニル、p-メチルフェニルスルホニル、p-フルオロフェニルスルホニル、p-クロロフェニルスルホニル、ベンジルスルホニル、p-クロロベンジルスルホニル、p-tertブチルフェニルスルホニルおよびクロロペンチルスルホニル化合物が得られる。同様に、三環式環置換されたクロロ誘導体が製造される。

環系の5位と6位の間に二重結合を有する適当な出発物質に書き換えて、上の実施例1から5まで(6,11-ジヒドロ化合物の製造を示す)に示した方法を用いて、相当する6,11-ジヒドロ化

合物が製造される。

また、上に述べた7-, 8-, 9-または10-クロロ置換された出発物質を適当なブロモまたは他のハロゲン同族体に置き換えて、式Iの他の所望のハロゲン化合物を製造することができる。

一般式II



を有する好適な群からの典型的な化合物例を下の表に記載する：

化合物番号	X	Y	融点
1	H	COOC ₂ H ₅	106-107°C
2	H	COOCH ₂ OC ₂ H ₅	147°C
3	H	COO-C ₆ H ₅	127-130°C
4	H	COOCH(CH ₃) ₂	147-148°C
5	H	COO(CH ₂) ₂ ·N(CH ₃) ₂	84-87°C
6	H	COOCH ₃	116-118°C
7	H	COO(CH ₂) ₃ CH ₃	86-89°C
8	H	COOC(CH ₃) ₃	144-145°C
9	H	COO-C ₆ H ₅ N-CH ₃	158-160°C
10	H	COOCH ₂ -C ₆ H ₅	106-108°C
11	8-Cl	COOC ₂ H ₅	128-130°C
12	H	COOCH ₂ CH=CH ₂	88-91°C
13	H	COOCH ₂ -C ₆ H ₅ Cl	131-134°C
14	H	COO(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	101-104°C

15	H	COOCH ₂ -C ₆ H ₅	126-127°C
16	H	COO-C ₄ H ₈	162-164°C
17	H	SO ₂ -C ₆ H ₅ -CH ₃	197-199°C
18	8-Cl	SO ₂ -C ₆ H ₅ -CH ₃	185-187°C
19	H	SO ₂ -C ₆ H ₅ -F	186-187°C
20	H	SO ₂ CH ₃	223-224°C
21	H	SO ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	183-184°C
22	H	SO ₂ CH ₂ CH ₃	173-174°C
23	H	SO ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	185-186°C
24	H	SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	185-186°C
25	H	SO ₂ -C ₆ H ₅	157-158°C

本発明の化合物は、非鎮静性の抗ヒスタミン剤として有用である。これらの化合物は、多年性および季節性のアレルギー性鼻炎および慢性蕁麻疹のような状態の治療において抗アレルギー剤として作用する。

本発明の化合物は、経腸または非経口投薬に適する製薬担体を混和した化合物から成る製薬処方で投与される。この処方は、例えば錠剤およびガムセルのような固体の形、または例えばシロップ剤、エリキシル剤、乳剤および注射液のような液体の形であることができる。薬学的投与形態の処方においては、一般に賦形剤、例えば、水、ゼラチン、乳糖、でんぶん、ステアリン酸マグネシウム、滑石、植物油、ベンジルアルコール、ゴム、ポリアルキレンタリコールおよびワセリンが利用される。好適な処方は実施例6でさらに詳しく説明される。

必要な投与量は、患者の年令、性別、体重および治療されるべきアレルギー反応の激しさのような因子によって決定されるであろうが、好適な人間の投与量範囲は、一日あたり有効化合物4から50mgを1ないし3回であろう。他の動物についての好適投与量範囲は、標準試験法を用いることによつて容易に決定することができる。

以下のデータは、本発明の化合物の薬学的な効

果を示す。(このデータは、化合物 8 - クロロ - 6,11 - ジヒドロ - 11 - (1 - カルボエトキシ - 4 - ピペリジリデン) - 5 - H - ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2 - b]ビリジンについて得られた。)

モルモットにおけるヒスタミンに誘発される致死率を予防するための経口 ED₅₀ は 0.19 mg/kg である。アセテート毒性は非常に低い(例えばマウス > 320 mg; 犬で > 60 mg/kg など)。マウスにおいてヒスタミンに誘発される足の浮腫を予防するための経口 ED₅₀ は 1.3 mg/kg である。

この化合物は、マウス、ラット、犬または猿において、CNS 活性をほとんど示さないかまたは全く示さない。例えば、投与量 320 mg/kg まではマウスにおいてフイソステグミン致死率は示さず; マウスまたはラットにおいては 10 - 300 mg/kg、犬においては 15 - 60 mg/kg、または猿においては 30 - 90 mg/kg を投与した後、明白な行動上または神経学的または内因的効果は全く見られなかつた。

活性化合物	1 ml あたり	
	活性化合物	0.100 mg
白糖	600	mg
ソルビトール	140	mg
プロビレングリコール	2.00	mg
メチルパラベン	1.00	mg
プロビルパラベン	0.200 mg	
食用黄色 6 号 (F.D.& C. Yellow No. 6)	0.225 mg	
アルコール (米国薬局方)	0.0021 ml	
合成黒すぐりフレーバー	0.001	ml
精製水 (米国薬局方)	十分量	
	1.0 ml	

シロップ剤は、標準的な技術に従つて上記成分を合わせることによつて製造される。

実施例 7

本発明の化合物(活性化合物)を含有する錠剤は、以下の成分から、噴霧 - 乾燥法によつて製造される:

特開昭 57 - 35586 (8)
次の実施例は、先述した薬剤組成物の例である:

実施例 6

本発明の化合物(活性化合物)、例えば 11 - (N - カルボエトキシ - 4 - ピペリジリデン) - 8 - クロロ - 6,11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2 - b]ビリジン、11 - (N - メタンスルホニル - 4 - ピペリジリデン) - 6,11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2 - b]ビリジン、11 - (N - カルボエトキシ - 4 - ピペリジリデン) - 6,11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2 - b]ビリジン、11 - (N - カルボメトキシ - 4 - ピペリジリデン) - 6,11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2 - b]ビリジンまたは 11 - (N - カルボフェノキシ - 4 - ピペリジリデン) - 6,11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2 - b]ビリジンを含有するシロップ剤は、次の成分から製造される:

	錠剤 I (mg/錠)	錠剤 II (mg/錠)
成 分 I		
活性化合物*	1.00	1.000
乳糖、含水物 (米国薬局方)(微粉)	212	18.000
ポビドン (NF)	1.00	--
コーンスターク (食品用品質を有するもの)	15.0	6.0
精製水 米国薬局方 (蒸発する)	0.102 ml	0.1
付 加 成 分		
コーンスターク (食品用品質を有するもの)	11.5	6.0
ステアリン酸マグネシウム (米国薬局方)	0.500	1.2
ゼラチン	--	2.5
成 分 I の各物質を合わせ、標準方法で噴霧乾燥させる。得られる噴霧乾燥させた物質を上に記載した付加成分と合わせ、加工して錠剤を形成する。		
*) 例えば、11 - (N - カルボエトキシ - 4 - ピペリジリデン) - 8 - クロロ - 6,11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ[5,6]シクロヘプタ		

特開昭57- 35586(9)

(1.2 - 6) ピリシン

特許出願人 シエリング・コーポレーション

代理人 井理士 湯 浩 勝 三
(外 2 名)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.